

Title	尿路感染菌の薬剤耐性
Author(s)	近藤, 賢; 内藤, 政男; 河田, 幸道
Citation	泌尿器科紀要 (1964), 10(12): 905-912
Issue Date	1964-12
URL	http://hdl.handle.net/2433/112652
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

尿 路 感 染 菌 の 薬 剤 耐 性

特にその臨床的除去方法について

関東労災病院 泌尿器科

近 藤 賢
内 藤 政 男
河 田 幸 道

DRUG RESISTANCE OF BACTERIA INFECTED IN THE URINARY TRACT: ESPECIALLY ON THE CLINICAL ERADICATION OF DRUG RESISTANCE

Masaru KONDO, Masao NAITO and Yukimichi KAWADA

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa

Emergence of drug resistance has been observed frequently in the urinary tract infections, and the importance of proper choice of antimicrobial agents has been repeatedly stressed for its treatment. Clinically it seems, however, to be most important to eradicate the drug resistance purposefully. Chlormerodrin reported by Seneca et al. is the only one for its purpose.

Considerations based on the long term examinations of drug sensitivity of bacteria infected in the urinary tract of the chronic traumatic paraplegics in our hospital suggest that the intravenous administration of urea 30~60 g daily is far more effective than chlormerodrin to eradicate the drug resistance of bacteria infected in the urinary tract, at least clinically.

The role of urea in urine on the pathogenesis of urinary tract infection and on the emergence and eradication of drug resistance should be evaluated bacteriologically and clinically in future.

緒 言

脊損患者の尿路管理上の最も重要で且つ困難な問題は殆んど全例に合併してくる尿路感染症の治療である。慢性期の脊損患者の尿路感染症は現在使用出来る数多くの抗菌性薬剤を如何に充分に投与しても治癒させることは困難であることが多い。われわれは臨床成績を検討した結果その難治な原因が尿路感染菌の交代と薬剤耐性の獲得とであることを先に報告した(近藤, 梶田, 三木, 1962) この感染菌の交代と耐性獲得という相関連した問題は感染症全般における抗菌剤療法の障害として関心を集めている重要問題であり, 学問的には未だ充分に

解明されていない。しかし臨床的には何らかの方法によりその治療成績を改善しなければならない。そこで尿路の主要感染菌の交代を抑えることが出来れば治療成績の向上が可能であろうという想定をもうけて臨床的検索を計画した。

感染菌が交代し, しかも感染症はそのまま継続するという事態を理解するには感染発症の機序を宿主寄生体関係 Host-Parasite-Relationship の見地から考察しなければならない。この立場を臨床に適用すると元来が外因性である感染症を更に外因性感染症 Exogenous infective disease, 内因性感染症 Endogenous infective disease と2分する必要がおきてくる,

非特異性尿路感染症は後者 Endogenous infective disease の範疇にはいる感染症であり、その感染発症の機序において宿主の条件は寄主体（細菌）の活動性と同等の重要性をもつと考えられる（近藤，1962） 従つてその治療は細菌に対する感性抗菌剤の投与のみでは不十分であり、宿主の条件を細菌の活動に不適当ならしめるような処置をも併用するものでなくてはならぬ。

この考え方にもとづいて感性抗生物質と尿素、オムナジン、抗ヒスタミン、トコフェロール、キモトリプシン及び副腎皮質ホルモンとの併用投与を行つた。これらの併用薬剤は尿素を除いては何れも抗菌性をもたず、抗炎症作用、抗浮腫作用或いは組織代謝は正作用をもつ薬剤である。これらの併用投与の効果を治療終了後2日目或いは7日目の尿中菌数にもとづいて算出した細菌学的治癒率により判定した。その結果何れの組合せの併用投与も感性抗生物質単独投与より優れた治癒率を示した。これら併用投与を繰返し行うことにより、その治療を受けた当院入院脊損患者の約60%は臨床的に安定して細菌学的治癒の状態となつた（近藤，内藤，河田，1964）

慢性尿路感染症の細菌学的治癒率は20%以下であるという Kass 1959 の報告や慢性期脊損患者の尿中細菌を消失させることは極く少数の例外的症例においてのみ可能であるという Comarr 1961 の報告を考慮にいとると、前述した当院の細菌学的治癒率約60%は極めてすぐれたものである。このような脊損患者の慢性尿路感染症の治療成績の改善がえられたことは先に挙げた主要感染菌交代を中心とした考察が間違いでなかつたことを示している。

われわれの行つてきた併用療法はすべて感性抗生物質と非抗菌性薬剤との併用投与方法であつたから、もし感染菌が広範な薬剤耐性を獲得して感性抗菌剤がなくなれば実施不可能となる。かくて感染菌の薬剤耐性の問題が重要性をもつてくる。

感染菌の薬剤耐性に関しては理論的には耐性の子が感性の親から如何にして生じるか、その

差異の生化学的本態は何かという問題が中心となつている。臨床的には従来は抗菌剤使用に先きだち耐性検査を行い感性抗菌剤投与を行うことの重要性が強調され、又耐性検査成績にもとづき耐性菌感染症の増加が指摘されてきた。しかし臨床的に本当に重要なことは感染菌の薬剤耐性を除去することは可能であるか、可能とすればそれは如何なる機序であるか、又具体的な有効な方法は何かという様な問題の解答をうることであると思う。

薬剤耐性獲得の機序

宿主内の病原体の増殖を抑制する化学的物質を使用すると病原体がその薬剤に対する耐性を獲得するという事実は Ehrlich 一門によりネズミの Trypanosomes について発見された。しかしこの発見は長い間否定され、それが再びとりあげられ多くの関心を集めるようになったのはサルファ剤が広く使用されるようになったからのことである。

耐性獲得の事実が認められると、次には如何にして耐性が獲得されるかという機序が問題の中心となつてきた。

突然変異：

細菌の変異は極く少数の例外を除くと生理的な適応と遺伝的変異とである。環境の変化に対する生理的な適応は培養している細菌の大部分におこるが遺伝しない。遺伝的変異は培養している細菌の極く一部にのみおこり、環境の変化とは無関係に遺伝してゆく。薬剤耐性の獲得は遺伝的変異であり、細菌の形態、染色性、毒力等の変化を伴うことが多い。

細菌の遺伝的変異が高等な生物の突然変異と類似していることは DeVries 1900 が突然変異を発見した数ヵ月後に Beijerinck が指摘している。その後の研究により両者の類似は益々たしかめられ、薬剤耐性の獲得が遺伝的変異によることは Demerec により立証された。Demerec は Fluctuation analysis という Luria & Delbruck 1943 の統計的方法を用いて耐性株が薬剤との接触以前に発生していることを証明したのである。

臨床で認められる薬剤耐性の獲得は突然変異により発生した耐性株が抗菌剤の存在という特殊な条件のもとで撰別的に増殖し、感染菌叢の中の大部分を占めることであると説明されている。

突然変異と撰択 mutation plus selection という薬剤耐性獲得の定説的機序は広く全生物界において認

められている進化の機序と同じであり、またそれ故にその正当性が強調されている。進化の機序として突然変異説に対抗し、しかも議論をつくした上で放棄されたのは獲得性質が遺伝するという見解である。この説が否定されたのは高等多細胞生物の性細胞と体細胞の区別を無視したためである。ところが細菌においては性細胞と体細胞との区別がない。従つて細菌の薬剤耐性獲得の機序として突然変異説が定説であるにしても、獲得性質が遺伝する可能性を簡単に否定することは出来ない。

直接伝達：

細菌の薬剤耐性獲得の機序として突然変異による耐性株の発生以外に、耐性株から感性株に薬剤耐性が直接伝達される場合のあることがわが国で確かめられた。すなわち秋葉（1960）、三橋（1960）、渡辺・深沢（1960）、落合（1959）らは多剤耐性赤痢菌の研究から腸内細菌相互間における薬剤耐性の直接伝達のあることを各々別個に指摘し、証明した。

直接伝達による薬剤耐性の獲得という機序が尿路感染菌においても行なわれている可能性があることはわれわれが先に指摘した。その根拠は尿路感染菌の主要なものが腸内細菌であり、その交代が認められぬ時には各種薬剤に対する感受性が全例において何らかの変化を示し、交代がおきている時に感受性が全く同一という症例が何例か認められたことである（近藤、梶田、三木、1962）

この直接伝達説は感染菌の薬剤耐性獲得が定説である突然変異説以外の機序でも行なわれることを示す興味深いものであるが、薬剤耐性の除去方法を生み出す可能性が考えられなかつたので、これ以上の追求はしなかつた。

薬剤耐性喪失の機序

臨床的には感染菌の薬剤耐性の獲得が指摘され続けているが、その喪失については余り述べられず、具体的に薬剤耐性を除去する方法に関しては殆んど言及されたことがない。しかし抗菌性薬剤投与中には感染菌が投与薬剤に耐性を獲得し、投与を中止するとその耐性を喪失してゆくことは観察されている。

突然変異：

細菌の薬剤耐性獲得を変異耐性株の自然的発生と抗菌剤の存在という環境におけるその撰択的増殖から説明するのが現在の定説である。この立場から抗菌剤投与中止後の薬剤耐性喪失は菌株間の発育速度の相異で説明されている。すなわち一般的に感性株は耐性株より発育速度が早いとされている。抗菌剤存在の下で全

菌群中の大部分を占めていた耐性株は抗菌剤の存在しない状態となると、発育速度の差から次第に全菌群中で占める割合を減少し、ついにはその大部分が感性株となつてしまう。このようにして抗菌剤投与中止後の薬剤耐性喪失がおこるという。

要するに突然変異説によれば臨床的に認められる薬剤耐性の獲得も喪失も感染菌叢を構成する薬剤感受性の程度の異つた菌群間の数量的な比率の変動で説明される。かかる機序は菌集団構成の変化 population change ともよばれている。

薬物による薬剤耐性除去：

細菌の薬剤耐性を特定の薬物により除去しようという実験報告がある。このような基礎的研究を臨床に應用して認めうる効果が得られるならば、感染症の治療に大きな進歩が得られるであろうと考え、アクリジン系色素及びクロールメロドリン Chlormerodrin について臨床的検索を試みた。

(1) アクリジン系色素

アクリジン系色素を用いて腸内細菌の薬剤耐性を除去しようことを渡辺・深沢（1960）が報告している。この研究成果は尿路感染菌の薬剤耐性を臨床的に除去する方法にまで発展させようのではないかと考え、先ずアクリジン系色素による薬剤耐性除去の程度がディスク法で認めうる位であるか否かを検査した。

脊損患者の尿から分離した細菌を渡辺・深沢の方法に従つてアクリフラビン及びアクリジンオレンジの1.25~40 γ /mlを加えた培地で24時間培養した。そうしてその培養の前後の薬剤耐性をディスク法でしらべて比較した。その間薬剤耐性除去を促進するという紫外線照射は治療に應用し難いので行なわなかつた。その結果ディスク法で明らかに認められるほどの薬剤耐性の除去は認められなかつた。従つてアクリジン系色素による薬剤耐性の除去は実験の段階であり、臨床にその方法を應用するには未だ多くの問題が残されていると考え、これ以上の追求は行なわなかつた。

(2) 尿素分解酵素抑制剤：

尿素分解菌は薬剤耐性が強いが、抗菌剤投与により強い薬剤耐性を容易に獲得する。しかし尿素非分解菌には薬剤耐性の獲得も突然変異も余り認められない。かかる薬剤耐性の強い尿素分解菌にウレアーゼ抑制剤を使用すると細菌の形態、染色性、酵素反応が変化し、薬剤耐性も変化して感受性を回復することが多い（Seneca, Lattimer, Zinsser, Donovan, Peer & Stuart, 1962）。

細菌性尿素分解酵素 bacterial urease は分子量473,000のマクログロブリンで等電点5.0、至適 pH は

7.2~7.5であり、細胞壁は通過しえない。そうして尿素を炭酸ガスとアンモニアに分解する。この尿素分解酵素の作用は水銀、銀、銅の如き重金属で抑制される。Seneca 等1962は水銀と尿素との化合物である 3 chloromercury 2 methoxy-propyl urea (Chlormerodrin, Neohydrin), 3 chloromercury 2 methoxypropyl 5 methyl 3 isoxazole carbamide, あるいは 3 chloromercury 2 ethoxypropyl 5 methyl 3 isoxazole carbamide を細菌学的に、また臨床的に検査し、その何れも尿素分解酵素の抑制作用をもつことを確かめている。

脊損患者で *Proteus*, *Rettgerella*, *Pseudomonas* の尿路感染を認めた症例13例をえらび、尿素分解酵素抑制剤として入手しえた 3 chloromercury 2 methoxypropyl urea (以後 Chlormerodrin とす) 54.9 mg/日を7日間投与した。そうして投与前後の尿所見を比較した。

尿 pH:

尿素分解酵素の作用が抑制されれば尿 pH は酸性化してくる筈である。投与13症例中の3例について投与前の2日間及び投与開始後7日間早朝尿の pH を測定

第1表 尿素分解菌尿路感染症の尿 pH
Chlormerodrin 54.9mg/日 7日間。

症 例	I	II	III
前 2 日	7.56	8.55	6.74
1 日	7.25	8.27	6.54
尿路感染菌	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Rettgerella</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
投与 1 日	7.30	8.36	7.20
2 日	7.07	8.22	6.48
3 日	7.10	8.60	6.83
4 日	7.04	8.45	7.43
5 日			
6 日	7.31	8.66	7.60
7 日	6.85	8.41	7.14

した(第1表) 症例Iには酸性化の傾向がみられ、症例IIでは pH は殆んど変化せず、症例IIIでは逆にアルカリ化の傾向がみられる。投与前の尿路感染菌は *Proteus mirabilis* (症例I), *Rettgerella* (症例II), *Proteus vulgaris* (症例III) であり、感染菌の種類により Chlormerodrin の効果の差が生じたか否かは不

第2表 尿素分解菌尿路感染症の尿中菌数と薬剤耐性。

Chlormerodrin 54.9mg/日 7日間

投与直前と7日間投与終了後との比較。

菌交代	症 例	尿中菌数			耐性 (剤数)		
		増加	同一	減少	減少	同一	増加
—	8	1	3	4	10	1	10
+	5	2	1	2	4	3	0
合 計	13	3	4	6	14	4	10

明である。しかし尿 pH の変動の経過からみた限りにおいては Chlormerodrin の尿素分解酵素抑制作用は予想したほどに著明でないようである。

尿中菌数及び薬剤耐性:

脊損患者13例の尿路感染菌の種類、菌数及び薬剤耐性(ディスク法)を Chlormerodrin 投与の直前と7日間投与終了後とに行なつた。

投与の前後を比較して尿路感染菌の交代の認められなかつたのは8例、交代の認められたのは5例であつた(第2表) 菌交代(—)の8例中尿中菌数の増加1例、減少4例であり、耐性喪失は10剤、耐性獲得も10剤であつた。菌交代(+)の5例中尿中菌数の増加2例、減少2例であり、耐性喪失は4剤、耐性獲得は1剤もなかつた。この両者の成績を合計すると13症例中菌数増加は3例、菌数減少は6例であり、耐性喪失は14剤、耐性獲得は10剤である。すなわち Chlormerodrin には尿中菌数を減少させる傾向があり、耐性獲得より喪失の方が多いようである。

脊損患者の尿路感染菌の薬剤耐性は、同一症例に何回も検査を行ない比較してみると相当に変動していることが分る(近藤, 梶田, 三木, 1962) 脊損患者12症例の尿路感染菌の薬剤耐性を1週間間隔で検査した。そうしてその1週間は無処置に放置した。1週間後に耐性喪失の認められた薬剤は18剤であり、耐性獲得は7剤であつた。Chlormerodrin 1週間投与後の耐性喪失剤数が獲得剤数より多いと先述したが、その比は14剤対10剤であり、無処置1週間の場合より耐性獲得が頻発している。従つて Seneca 等がすすめている Chlormerodrin も臨床的な耐性除去方法としては余り優れた方法とは思えない。

尿路感染菌の臨床的耐性除去法

脊損患者の尿路感染菌の薬剤耐性を繰り返して検査し、その成績を整理検討しているうちに投与薬剤によ

り耐性の喪失と獲得との剤数比が相当に異なることに気付いた。そこでこのような傾向を明らかにするために耐性喪失剤数をI, 耐性獲得剤数をDとし, I/D という比を求めてみた。この比は大きいほど耐性喪失の傾向が強く, 小さいほど耐性獲得の傾向が強いことを示している(近藤, 梶田, 三木, 1962, 近藤, 内藤, 三木, 1963)

無処置に数週間放置し, 最後の1週間の前後に耐性検査を行ない, そのI/D比を求めた。このような無処置時の耐性喪失傾向を示すI/D比は薬剤の耐性除去効果を論ずる場合に1つの規準になる。無処置時における人体の尿路感染菌の耐性を除去する作用は相当に強く, I/D比は2.5であつた(第3表)

第3表 薬剤感受性の変動.

	症例数	感受性同一	感受性変動		I/D 比
			耐性喪失剤数 I	耐性獲得剤数 D	
無処置	12	1	18	7	2.5
M P	15	2	23	21	1.1
Cmd	13	4	14	10	1.4
C T	9	1	15	8	1.8
尿素30	10	0	24	9	2.6
尿素60	15	2	30	6	5.0

MP: Methylprednisolone, Cmd: Chlormerodrin, CT: Chymotrypsin

いわゆる抗菌剤でない薬剤を投与した場合のI/D比を小さいものから列記するとMethylprednisolone 12~16mg/日内服7日(第3表, MPと略記)では1.1, Chlormerodrin 54.9mg/日内服7日(Cmdと略記)では1.4, Chymotrypsin 25単位/日筋注3~7日(CTと略記)では1.8であり, 尿素30g/日静注3日(尿素30と略記)では2.6であつた。この成績を無処置時のI/D比2.5と比較するとMethylprednisolone, Chlormerodrin, Chymotrypsinの3剤投与はどれも無処置時より劣り, 尿素投与のみがやや優れていることになる。前項でも既に述べたことであるが尿路感染菌の耐性除去法としてSenecaが推奨しているChlormerodrinの臨床的效果はI/D比から判断する限りにおいては高く評価しえない。

尿路感染菌の耐性喪失が無処置時に相当高率に認められること, また尿素静注時のI/D比が無処置時より大きいことから, 両者に共通している因子である尿

素が尿路感染菌の耐性喪失に重要な役割りを果しているのではないかと考えた(近藤, 内藤, 三木, 1963)。この考えが正しいならば尿中尿素濃度を更に高めれば尿路感染菌の耐性喪失は一層高率に得られる筈である。そこで尿素の大量静注を行なつた時にI/D比が有意の増加を示すか, また尿素静注時に尿中尿素濃度が有意の増加を示すかを臨床的に検討する計画をたてた。

尿素大量静注:

脊損患者で尿路感染症を合併している15症例に尿素60g/日静注3~4日を行なつた(第3表, 尿素60と略記)その結果耐性喪失が30剤, 耐性獲得が6剤であり, I/D比は5.0であつた(第3表) このI/D比5.0は高率な耐性喪失がおきたことを示している。これを尿素30のI/D比2.6, 無処置時のI/D比2.5とくらべてみると有意の増加が明らかに認められる。

尿中尿素濃度:

脊損患者58症例の尿中尿素的の定量を112回行なつた。この場合尿素投与を行なつておらず, 第4表には無処置時と記してある。その無処置時の尿中尿素濃度は0.05~2.82%であり, 濃度1%以下の症例は93例で83%を占めている(第4表)

脊損患者7例に尿素60g/日静注し, 尿中尿素的の定量を21回行なつた。尿素濃度は1.21~4.92%であり, 濃度2%以上の症例は15例で71%を占めている(第4表)

Schlegel 1961は尿中尿素濃度の変動範囲を水分利尿時の0.1%から, 尿素静注時の4%までとしている。脊損患者における今回の成績では尿中尿素濃度の変動

第4表 尿中尿素濃度.

尿中尿素濃度%	無処置時	尿素静注時 (60g/日)
0.05~0.20	6	83%
0.21~0.40	21	
0.41~0.60	38	
0.61~0.80	23	
0.81~1.00	5	
1.01~1.20	6	3
1.21~1.40	6	
1.41~1.60	2	
1.61~1.80	1	
1.81~2.00	3	

2.01~2.20	0	3	71%
2.21~2.40	0	0	
2.41~2.60	0	2	
2.61~2.80	1	1	
2.81~3.00		4	
3.01~3.20		0	
3.21~3.40		2	
3.41~3.60		2	
3.61~3.80		0	
3.81~4.00		0	
4.01~4.20		0	
4.21~4.40		0	
4.41~4.60		0	
4.61~4.80		0	
4.81~5.00		1	
検査回数	112回	21回	
検査症例	58例	7例	

範囲は0.05~4.9%であり、その上限、下限とも Schlegel の成績よりやや拡がっている。そうして尿素静注時には70%の症例の尿素濃度が2%以上であるのに、尿素を投与していない時には80%以上の症例の尿素濃度が1%以下である。従つて尿素静注により尿中尿素濃度が高まることも明らかとなつた。

尿素による耐性除去：

前2項の成績から尿路感染菌の耐性除去に尿素が直接に関与し、また尿中尿素濃度が高いほど耐性除去が高率におきるのではないかという予想がある程度確かめられた。

尿素は特異な性質を数多くもっているが、医学的には次に挙げる6つの性質が認められ応用されている。すなわち第1は静菌乃至殺菌作用、第2は壊死組織の溶解作用、第3はサルファ剤の殺菌作用を不活化するパラミノ安息香酸に対する拮抗作用、第4はサルファ剤の溶解性を増大させる作用、第5は浸透性利尿作用、第6は抗浮腫作用である。

尿中尿素濃度を高めて2%以上にすると尿路感染菌の薬剤耐性が失なわれてゆく傾向が強くなることは今回の臨床成績から明らかである。従つて尿路感染菌の薬剤耐性を計画的に積極的に除去する目的で現在行ないうる最も有効な方法は尿素の大量静注法であるとい

うことが出来る。それ故尿素が尿路感染菌の薬剤耐性を除去する作用をもつことは未だ公知の事実ではなく、また基礎的な裏付けもたぬが、尿素の作用としてあえて追加したい。

尿素的耐性除去の機序：

尿素が尿路感染菌の耐性除去の作用をもつとすると如何なる機序によりその作用が行なわれるかという問題が残る。

尿素が尿路感染菌の大部分に殺菌作用をもつことは Schlegel 1961 が指摘し、また著者らの1人河田1964は尿素が尿素分解菌に対して強い静菌作用をもつことを細菌学的に確かめている。しかし尿素30g/日投与では尿中菌数の著明な減少は臨床的には認め難い(近藤、内藤、三木、1963)。従つて尿素的耐性除去作用にその静菌殺菌作用が関与するとすれば尿路感染菌叢中の耐性獲得の強い菌群に対する静菌殺菌作用を想定する以外にない。

尿路感染菌においては同一菌株内においても薬剤耐性の異つた菌群が存在しており、その数量的比率の変動、いわゆる population change が臨床的な耐性変動をおこしてくるといわれている。尿素が耐性の強い菌群の発育を抑え、感性菌群の相対的增加をおこす傾向が強いとすれば臨床的な耐性除去の機序はある程度説明される。

尿路感染菌叢の構成は薬剤耐性の異なる同一菌株のみと考えるよりは、数種菌株の混合感染を仮定する方が都合よいことが多い。この場合尿素が耐性獲得の低い菌株の増大を促進し、その感性菌株が尿路の主要感染菌となり、臨床的な耐性喪失がおきるとも考えうる。これは1種の菌交代症であり、腎損患者の慢性尿路感染症では population change よりも菌交代の方が適切な見解ではないかと思えるほど主要尿路感染菌の交代は頻回に認められる。

尿素添加培地で細菌を培養するとその細菌に形態的多様性が認められると Wilson 1906 は報告している。細菌の形態、染色性の変化は酵素反応や薬剤耐性の変化を同時に伴つてくることが多い。従つて尿素添加の環境においては細菌が生理的適応のみでなく、遺伝的な変異をもおこしてくる可能性が考えられる。

尿素的耐性除去作用の機序としては population change により、あるいは菌交代により感性菌が主要感染菌となることが促進される機序が考えられ、また感染菌自体が耐性を喪失する機序も考え得る。しかし現状においては何れの機序が正しいのか不明であり、その点については将来の検索にまつ以外にない。

尿素静注法の副作用：

尿素有大量に静注した場合、特に腎機能の悪い患者に行なつた場合、血中尿素量は如何に変動し、如何なる副作用が認められるかを検討した。

尿素60gを500mlの5%ブドウ糖液にとかし12%尿素液として脊損患者7例に静注した。そして注射開始前、第1回注射直後、第2回注射直前、第3回あるいは第4回注射直後の血中尿素窒素 BUN を測定した(第5表)

第5表 尿素60g/日静注と血中尿素窒素 BUN.

症例	注射前	第1回注射直後	第2回注射直前	第3回注射直後	第4回注射直後
I	33.3	—	70.2	—	204.6
B II	11.5	72	24	76	—
U III	13.5	101.6	18.9	—	101.2
N IV	17.5	148	27	—	140
m V	14.1	90	17.9	90.3	—
p VI	16.5	108.6	20.6	90.0	—
VII	16.0	118.8	24.6	120	—

症例Iは腎不全で尿素注射開始前のBUN 33mg/dlはであつた。それが第2回注射直前には70.2mg/dlとなり、第4回注射直後には204.6mg/dlとなつた。すなわち腎不全の場合には尿素有体内蓄積がみとめられる。しかしBUNが200mg/dlをこえてもその患者には何ら特記すべき副作用は認められなかつた。

症例II～VIIの6例においては開始前のBUNは14±3mg/dlであつた。それが第1回注射直後には72～148mg/dlとなつてゐるが、翌朝には30mg/dl以下となつており、注射を繰り返しても症例Iの如き体内蓄積は殆んど認められない。また注射直後のBUN 72～148mg/dlという状態でも症例Iと同じく特記すべき副作用は認められなかつた。

尿素60gを12%液として静注する場合、BUNは著明に増加し、投与前にBUNの増加の認められる程度の腎不全症例では尿素有体内蓄積がみとめられ、投与前のBUNが14±3mg/dl程度の症例では注射を繰り返しても体内蓄積は殆んど認められぬ。そして何れの症例でも尿素静注によるBUN増加は特記すべき副作用を伴わない。

尿素18%液の静注は血管痛を伴い、また腕や肩の冷感、あるいは頭部不快感を伴うこともある。従つて尿素有大量に投与しようという場合は尿素濃度を12%にとどめ、静注液量を増加させる必要がある。

結 語

尿路感染菌の薬剤耐性に関し臨床的に最も重要な問題は耐性を除去することは可能か、可能とすればその具体的方法は何か、如何なる機序でそれが行なわれるかということである。

耐性除去の可能なことは基礎的な細菌学の業績から、又臨床的にはわれわれの脊損患者の尿路感染菌の耐性検査成績の検討から推察出来た。

尿路感染菌の耐性を除去する効果をI/D比という指数で検討し、尿素静注法が現在行いうる最も効果的な耐性除去法であるのを見出した。

具体的方法に関するわれわれの見解の適否は別問題として、尿路感染菌の耐性除去という課題が広くとりあげられ、適確な耐性除去方法が確立され、その機序が解明されることを期待する。

(本稿の要旨は第277回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) 秋葉：日本医事新報，1866：46，1960.
- 2) Comarr：J Urol.，85：983，1961.
- 3) Davis：Dubos's Bacterial & Mycotic Infections of Man, p. 671, J. B. Lippincott Company, 1958.
- 4) 河田：日泌尿会誌，55：446，1964.
- 5) 近藤：臨牀皮泌，16：379，1962.
- 6) 近藤，梶田，三木：日泌尿会誌，53：220，1962.
- 7) 近藤，三木：日泌尿会誌，53：543，1962.
- 8) 近藤，内藤，三木：日泌尿会誌，54：164，1963.
- 9) 近藤，内藤，三木：日泌尿会誌，54：422，1963.
- 10) 近藤，内藤，三木：日泌尿会誌，54：852，1963.
- 11) 近藤：災害医学，6：292，1963.
- 12) 近藤，内藤，河田：臨牀皮泌，印刷中.
- 13) Kass & Zangwill：Biology of Pyelonephritis, p. 663, Little, Brown & Company, 1959.
- 14) Lattimer, Seneca & Zinsser：J. A. M.

- A., 178 : 764, 1961.
- 15) 三橋 : 医学と生物学, 58 : 49, 1960.
- 16) 落合, 他 : 日本医事新報, 1861 : 34, 1959.
- 17) Seneca, Lattimer & Zinsser : Ann. Int. Med., 53 : 468, 1960.
- 18) Seneca, Lattimer, Zinsser, Donovan, Peer & Stuart : J. Urol., 87 : 495, 1962.
- 19) Seneca, Peer & Nally : J. Urol., 89 : 89, 1963.
- 20) Seneca, Zinsser & Lattimer : J. A. M. A., 172 : 1015, 1960.
- 21) Schlegel: J. Urol., 86 : 12, 1961.
- 22) Schlegel, Cuellar & O'Dell: J. Urol., 86 : 819, 1961.
- 23) Wilson : J. Path. Bact., Lond., 11 : 394, 1906.
- 24) 渡辺, 深沢 : 医学と生物学, 56 : 71, 1960.
- 25) Zinsser, Lattimer & Seneca : J. Urol., 83 : 755, 1960.

(1964年8月19日受付)